

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1939

N-

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-B. MATHIAS

Né le 29 Juin 1913 à Albertville (Savoie)

**Contribution à l'étude du traitement
de la maladie de Nicolas-Favre
par l'^α (para-aminobenzène-sulfamido)
Pyridine.**

Président : TROISIER, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur - e Prince VI^e

1939

4181

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-B. MATHIAS

Né le 29 Juin 1913 à Albertville (Savoie)

**Contribution à l'étude du traitement
de la maladie de Nicolas-Favre
par l' α (para-aminobenzène-sulfamido)
Pyridine.**

Président : TROISIER, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince^{VI}

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
POLONOVSKI.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOUIN.
ABRAMI.
MONDOR.
LEROUX.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
HARVIER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE
FIESSINGER.
CHIRAY
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBÉ.
LEREBoullet.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT.
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
CHEVASSU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
LEVY-SOLAL.
MOCQUOT.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
M. VILLARET
TROISIER.
MATHIEU.
LAUBRY.
Clovis VINCENT.
N...
HAZARD.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
SANNIE.
VERNE.

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie et thérapeutique générale
Pathologie médicale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
Clinique cardiologie
Clinique de neuro-chirurgie
Clinique d'Assistance Médico-sociale

Professeurs sans chaire



II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUEJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ .. Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

VI. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER. . .	
DONZELOT . . .		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA GRAND'MERE,

A MA MERE,

*qui n'ont jamais cessé de m'entourer
de leur profonde affection.*

A MON PERE,

*dont la vie de labeur et de probité sera
toujours un modèle pour moi.*

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TROISIER,

Professeur de Clinique de la Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Laënnec,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

*qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir accepter la présidence de
cette thèse.*

A MON MAITRE,
MONSIEUR LE DOCTEUR G. BASCH,

*qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
En témoignage de mon respectueux
attachement et de ma reconnaissance
pour les conseils qu'il n'a jamais
cessé de nous prodiguer.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stages.

Monsieur le Professeur ACHARD,
Monsieur le Professeur LENORMANT,
Monsieur le Professeur RATHERY,
Monsieur le Professeur LÉPER,
Monsieur le Docteur BAUMGARTNER,
Monsieur le Docteur TIXIER.

Externat.

Monsieur le Docteur BAZY
Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis (1935-1937).

Monsieur le Docteur PRUVOST (1937-1938),
Médecin de l'Hôpital Laënnec.

Monsieur le Docteur BASCH (1937-1938), (1938-1939),
Médecin de l'Hôpital Tenon.

Monsieur le Professeur RATHERY (1938-1939),
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Monsieur le Professeur LIAN (1939-1940),
Médecin de l'Hôpital Tenon

Monsieur le Docteur BLONDIN,
Chirurgien des Hôpitaux

A M. le Docteur L. ROY, qui m'a initié à la Médecine.

A mes amis et camarades d'étude :

G. CHEVILLOTTE, P. BEAU, F.-M. DEBUSSCHERE,
R. BIJOUX, J. BALL , A. DAVY, A. HADENGUE.

INTRODUCTION

Le 31 janvier 1913, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, Durand, Nicolas et Favre (de Lyon) faisaient une communication tendant à isoler du groupe des adénites inguinales une variété particulière d'origine vénérienne, distincte des adénopathies spécifiques, chancrelleuses, bacillaires ou pesteuses. Ils en faisaient une étude clinique et histologique, restée depuis classique.

En 1925, Frei montra que le pus ganglionnaire tyn-dallisé constituait un antigène susceptible de déterminer une intradermo-réaction.

Cet apport expérimental remarquable, non seulement étaya le diagnostic de la forme classique de la lymphogranulomatose inguinale subaiguë, mais encore permit celui de formes apparemment extrêmement différentes telles que : lésions prolifératives, ulcéreuses, suppurées (Pautrier et Gougerot), éléphantiasiques, sténosantes de la région pelvi-génitale, groupées sous le nom générique de syndrome de Jersild; les rétrécissements inflammatoires du rectum étant leur aboutissant le plus typique.

Aujourd'hui, grâce aux recherches expérimentales de Levaditi, Ravaut, Hellestrom et Wassen, la maladie de Nicolas-Favre apparaît comme une maladie infectieuse spécifique et contagieuse, due à un virus filtrant, pathogène pour l'homme et certains animaux, transmissible en série, mais non auto-inoculable.

Si l'on en juge par le nombre des publications consacrées au cours de ces dernières années à cette affection,

celle-ci tendrait à devenir beaucoup plus fréquente qu'autrefois. De plus, devant la variété des formes cliniques et anatomiques, la thérapeutique jusqu'à ce jour a paru hésitante et la multiplicité des méthodes proposées souligne l'inconstance des résultats.

Aussi, avant d'étudier l'action des sulfamidés sur la maladie de Nicolas-Favre, et en particulier celle du composé : α (para-aminobenzène-sulfamido) pyridine (Dagénan), nous passerons rapidement en revue les traitements antérieurs, en soulignant au passage leurs inconvénients et l'inconstance des résultats.

METHODES THERAPEUTIQUES

Nous étudierons succinctement dans ce chapitre :

Les méthodes chimiothérapiques,
puis nous envisagerons successivement :

Les méthodes biologiques et physiques, pour terminer par la thérapeutique chirurgicale;

Les médicaments chimiques furent à peu près tous employés.

L'iode fut préconisée en raison de ses propriétés sclérosantes sous forme de :

- teinture d'iode « per os »,
- solution de Lugol en injections intraveineuses.

Ravaud préconisa l'association :

- émétine-iode.

Almquist d'abord, puis Lépinay essayèrent :

- les sels d'or.

P. Chevallier et A. Fieher préconisèrent :

- le salicylate de soude à la dose de 6-8 grammes pro die.

Enfin, l'antimoine fut utilisé en 1923 par Destefano et Vaccarezza, puis par Chevallier, Ravaut et Cachéra, Sézary,

- d'abord sous forme de sel pentavalent en injections intraveineuses, puis sous forme de sel trivalent en injections intramusculaires.

Ces méthodes ont eu des succès passagers; leur multiplicité plaide en faveur de leur inefficacité partielle. De plus, l'antimoine, qui fut utilisé fréquemment, n'était pas également supporté par tous les malades; certains présentèrent des phénomènes d'intolérance : toux émétisante, myalgies dans la région scapulaire (rhumatisme stibié), arthralgies, qui peuvent nécessiter l'interruption du traitement.

Les méthodes biologiques furent étudiées concurremment aux méthodes chimiothérapiques.

L'auto-hémothérapie, la lactothérapie, les vaccins non spécifiques et les divers agents générateurs de « choc » n'ont donné aucun résultat appréciable.

Plus intéressantes furent les tentatives de traitement spécifique. Hellestrom injecta par voie veineuse de l'antigène humain préparé selon la technique de Frei mais dilué à 1/8^e environ. Levaditi et Ravaut ont tenté l'essai d'un sérum spécifique préparé à partir de l'antigène simien.

Puis Ravaut, dans la thèse de son élève Alfred Maisler, préconisa les injections intraveineuses d'antigène lymphogranulomateux.

Mais là encore, cette vaccinothérapie spécifique n'amena point la guérison, aussi Ravaut préconisa-t-il son association avec l'électro-coagulation.

L'électro-coagulation pratiquée comme pour les bubons chancrelleux donna quelques résultats excellents, mais inconstants, et la méthode, très aveugle, ne saurait être d'un usage courant.

Cependant, la radiothérapie, prônée depuis longtemps par Moutot, Nicolas-Favre, parut l'avoir supplantée. Elle

fut surtout efficace lorsque très précoce, avant un ramollissement très marqué et particulièrement avant la fistulisation.

Le traitement chirurgical lui aussi a eu des succès et a pu donner, surtout au début, d'excellents résultats, à la condition d'enlever en bloc la masse principale, avec la peau. L'intervention chirurgicale a eu surtout pour effet de prévenir la formation d'un tissu cicatriciel scléreux qui, par son extension, risque de comprimer les vaisseaux et les lymphatiques iliaques, provoquant ainsi des œdèmes à allure éléphantiasique. Mais, dans les formes à fistules multiples, à foyers profonds, qui nécessitent une large intervention, la cicatrisation est particulièrement laborieuse par suite de la difficulté de pratiquer la suture primitive.

Ainsi venons-nous de passer brièvement en revue les différents modes de traitement de la maladie de Nicolas-Favre utilisés jusqu'à ce jour. Les résultats furent, nous le répétons, très inconstants et si parfois il y eut des améliorations notables dans les formes classiques de lymphogranulomatose inguinale subaiguë, par contre les résultats furent décevants dans les lésions prolifératives, éléphantiasiques, sténosantes de la région pelvi-génitale.

HISTORIQUE DU TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES

Les antibactériens sulfamidés se sont montrés polyvalents et leur essai était légitime dans les affections à virus ou dans les maladies parasitaires. C'est ainsi que leur activité a été signalée dans la lymphogranulomatose.

L'étude des sulfamidés dans cette maladie a donné lieu à plusieurs publications; cette étude fut confirmée par les expériences de Levaditi : la souris blanche est un excellent réactif pour déceler et conserver le virus de la maladie de Nicolas-Favre; cet auteur a montré que le para amino-phényl sulfamide et les dérivés azoïques se montraient actifs dans la maladie expérimentale de la souris.

A la séance du 7 avril 1938 de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, L.-R. Montel et Nguyen Van Tho signalaient déjà l'influence heureuse sur la maladie de Nicolas-Favre des dérivés :

- chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine (rubiazol),
- benzylamino benzène-sulfamide (septazine).

Il s'agissait d'un homme âgé de 30 ans qui présentait une adénite inguinale de la grosseur d'un œuf de poule, étalée et douloureuse, avec réaction thermique à 38°. La réaction de Frei se montra positive.

Il reçut d'abord 4 puis 6 comprimés par jour de chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine.

Après 49 jours de traitement, la guérison fut complète et s'est maintenue telle.

Dans une seconde observation, il s'agissait d'un homme âgé de 20 ans, porteur d'une adénite inguinale droite, avec Frei positif et qui avait reçu plusieurs injections de sulfate de cuivre ammoniacal. Il prit 4 comprimés par jour de benzylamino-benzène-sulfamide. Au bout de huit jours, le bubon avait diminué des deux tiers.

On cesse le traitement, mais la tuméfaction ganglionnaire augmente de nouveau, s'accompagnant d'une poussée thermique et d'une rate percutable de 10 cm.

On associe alors au benzylaminobenzène sulfamide, l'anthiomaline; l'adénite, la température, la rate régissent; de nouveau, les phénomènes infectieux reprennent lorsque l'on continue l'anthiomaline seule. Enfin, avec reprise du benzyl-aminobenzène sulfamide, la guérison survient définitive. Le traitement a eu une durée totale de 48 jours.

Il est intéressant de remarquer que l'interruption du benzylaminobenzène a amené une reprise de l'infection, qui a disparu complètement lors de la reprise du traitement.

Enfin, dans une dernière observation, il s'agissait d'un Annamite de 23 ans, qui présentait une tuméfaction ganglionnaire inguinale bilatérale, avec sur le prépuce une ulcération indolore à bords saillants, taillés à pic de 3 mm. de diamètre. La guérison survient au bout de 25 jours de traitement par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine « per os » et en injections intramusculaire et intraveineuse.

Par contre, dans un cas de syndrome de Jersild avec rétrécissement rectal datant de douze ans, le traitement prolongé par le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine

« per os » et par le bensylaminobenzène sulfamide « per os » fut totalement inefficace.

D'autres auteurs signalèrent à la même époque l'apport considérable des sulfamidés dans le traitement de la maladie de Nicolas-Favre. C'est ainsi que A. Sézary, E. Friedmann et G. Bouvens, à la séance de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, signalèrent leur action efficace non seulement dans la lymphogranulomatose inguinale mais aussi dans la rectite lymphogranulomateuse. Ils employèrent le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine; à la dose de 8 à 10 comprimés par jour, la guérison ou du moins une amélioration très sensible survenait dans un délai variant de 15 à 25 jours.

Sézary pouvait conclure :

1° que le chlorhydrate de sulfamido chrysoïdine a, par voie digestive, sur la maladie de Nicolas-Favre, une action thérapeutique plus rapide que celle de tout autre médicament, même celle des sels d'antimoine;

2° que l'action s'en fait sentir deux ou trois jours après, par diminution de l'œdème et de la douleur;

3° qu'au bout de six à huit jours l'adénopathie a régressé des deux tiers de son volume;

4° que la régression est ensuite plus lente;

5° que, dans les cas peu inflammatoires et tôt traités, la guérison survient en dix-quinze jours;

6° que, par contre, dans les cas très inflammatoires et traités tardivement, la guérison est plus tardive après évacuation de la collection purulente;

7° que, si une fistule survient, elle se tarit en trois à cinq jours.

Donc, progrès énorme dans le traitement de la maladie de Nicolas-Favre.

L'emploi du dérivé α (para amino benzène-sulfamido) pyridine, dernier né de la série des sulfamides, donne des résultats encore plus rapides et plus probants.

Cette remarquable action fut signalée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 12 janvier 1939, par P. Durel, J. Linglin et E. Desmazes.

Il s'agit d'un homme qui, le 7 octobre 1938, à peu près un mois après un rapport avec une femme inconnue, voit se développer sur le sillon balano-préputial une érosion qui dure trois jours, associée à une urétrite considérée alors comme blennorragique.

Trois semaines après débute un bubon, ce qui fit faire à son médecin le diagnostic du bubon chancrelleux. Sept injections de Dmelcos n'eurent aucun résultat. L'adénopathie augmente, se ramollit, et le Docteur Boissonnade, le 10 décembre, envoie le malade dans le service du médecin-chef de l'hôpital de Montfermeil, pour incision du bubon.

Le diagnostic de lymphogranulomatose est certain. Il s'agit d'une masse inguinale formée de plusieurs ganglions dont un ramolli en son centre donne le signe du « puits à margelle dure » de Fabre.

L'adénopathie adhère à la peau qui est rouge, violacée; il n'existe pas d'adhérence aux plan sprofonds. Intradermoréaction de Dmelcos négative. Réaction de Frei : positive.

Du 13 au 24 décembre, le malade prend par plateaux de trois jours : 3 gr., puis 2 gr., 1 gr. chaque jour, et enfin, par prudence, 0 gr. 50 pendant trois autres jours d' α (para amino benzène sulfamido) pyridine.

Après neuf jours de repos, et par souci de faire le maximum, car le pli de l'aîne est méconnaissable, on redonne après les précautions d'usage, une série de médicament du 3 au 11 janvier 1939.

L'action sur le bubon a paru manifeste : dès les premiers jours, la peau redevient normale, le ramollissement a disparu.

Au septième jour, seul persiste un bloc fibreux à l'aîne.

Sept jours après, l'amélioration s'affirme encore : l'infiltration linéaire diminue encore, bientôt elle n'est plus que superficielle. Réaction de Frei faite le 7 janvier est nettement positive.

Donc : rapide transformation du bubon et disparition des signes cliniques de suppuration en une semaine.

R.-J. Weissenbach et Temine rapportèrent, le 9 mars 1939, un cas de lymphogranulomatose inguinale traitée par l'association :

- le para amino phényl sulfamide,
- et l' α (para amino benzène sulfamido) pyridine.

Le malade absorba 21 gr. du premier médicament en six jours :

8 comprimés par jour pendant trois jours,

6 comprimés par jour pendant trois jours.

Le ramollissement avait augmenté si bien, que l'on envisageait une ponction. Le malade se plaignait de céphalée et gastralgies; on cesse le médicament pour le remplacer par l' α (para amino benzène sulfamido) pyridine à la dose de 3 gr., soit 6 comprimés par jour.

Puis de 1 gramme par jour.

Au bout de douze jours, après une dose de 32 gr., l'amélioration est considérable et il ne reste plus que deux petits ganglions indolents, mobiles.

Donc, efficacité remarquable des deux composés sulfamides et en particulier du second.

D'autres auteurs et en particulier Pinard, Doukan, N. J. Gjuric (de Zagreb), ont eux aussi relaté l'influence heureuse du traitement sulfamidé, après celui de l'antimoine, de l'iode, de la radiothérapie dans la maladie de Nicolas-Favre.

OBSERVATIONS

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'observer trois cas de maladie de Nicolas-Favre qui, traités par le dérivé α (para amino benzène-sulfamido) pyridine (Dagenan), ont vu leur évolution considérablement améliorée.

OBSERVATION I

Mlle X..., âgée de 25 ans, vient en novembre 1938 consulter le Docteur Schwartz pour un œdème de la grande lèvre gauche avec petits cratères suppurants.

L'apparition de cet œdème a été progressif et l'on ne peut pas préciser exactement la date d'un coït contaminant. Un mois après le début de cet œdème, la douleur spontanée et provoquée, la gêne à la marche devenant intolérables, la malade vient consulter.

Le traitement fut aussi varié qu'inefficace, puisque l'on essaya le propidon, l'anatoxine, les rayons ultra-violets, l'antigène méthylique. Enfin, au bout de quatre mois, la malade vient consulter notre Maître, le Docteur Georges Basch, dans le service duquel nous l'avons vue.

A ce moment, l'esthiomène vulvaire était caractéristique. La lèvre gauche tuméfiée avait un aspect éléphantiasique, environ le triple de sa taille normale. La surface était parsemée de petits cratères ulcériformes, à

bords irréguliers, rigides et éversés, donnant issue à des exsudats séro-purulents. La peau avait un aspect variant du rouge jaunâtre en rouge sombre, voire même en certains endroits bleuâtre et cyanotique.

La palpation douloureuse montrait un mélange de résistance et de dépressibilité donnant au doigt la sensation élastique du caoutchouc.

Le toucher vaginal était horriblement douloureux, permettant de noter un certain degré de sténose, coexistant avec de petits bourgeons suintants et mollasses.

L'examen au spéculum fut impossible.

Au toucher rectal : rétrécissement net et indiscutable, coexistant avec une rectite muco-purulente.

Il n'existait aucune adénopathie inguinale et par ailleurs l'examen somatique était normal et rien ne fut relevé dans les antécédents de cette jeune femme. La réaction de Bordet-Wassermann pratiquée à plusieurs reprises fut toujours négative. Intradermo-réaction de Dmelcos : négative également.

Par contre, la réaction de Frei fut fortement positive.

Devant l'inefficacité des traitements antérieurs, l'on institua un traitement par l' α (para amino benzène sulfamido) pyridine.

Pendant une semaine, la malade reçut :

pendant deux jours : 6 comprimés pro die,

les deux jours suivants : 4 comprimés,

les deux derniers jours : 2 comprimés.

Soit 12 grammes.

A la fin de la semaine, l'amélioration se faisait déjà sentir : les phénomènes douloureux s'amendaient.

Le suintement devenait moindre.

La semaine suivante, la malade absorba encore 24 comprimés, soit 12 gr. d' α (para amino benzène sulfamido) pyridine.

Notre Maître, le Docteur Basch, la revit à ce moment. L'amélioration avait été telle que le tableau clinique n'était plus reconnaissable.

En effet, l'œdème et l'infiltration vulvaire avaient disparu complètement; les ulcérations cratériformes s'étaient cicatrisées, l'écoulement séro-purulent tari. La douleur avait cessé et le toucher vaginal devenait facile, montrant la régression de la sténose. La grande lèvre gauche demeurait cependant légèrement plus saillante que la droite.

Par contre, le rétrécissement rectal persistait; seuls les phénomènes de rectite inflammatoire avaient disparu.

Le traitement fut arrêté sans pour cela que les phénomènes aient reparu.

On revit cette malade six mois après; l'état local restait excellent; elle reprit à ce moment 24 gr. d' α (para amino benzène sulfamido) pyridine, en quinze jours.

A la mobilisation, cette malade quitta Paris et nous lui avons conseillé un traitement d'entretien à la dose de 24 gr. tous les six mois.

OBSERVATION II

M. X..., médecin, âgé de 56 ans, rentre le 21 octobre 1939 dans le service du Docteur P.-E. Weil, qui a bien

voulu nous communiquer cette observation, ce dont nous le remercions tout particulièrement.

Le malade présentait une adénite inguinale gauche. Le 20 septembre 1939, il constatait l'apparition d'une érosion minime au niveau de sa verge et qui fut suivie, six jours plus tard, d'une adénite inguinale gauche, petite, mobile, indolente. Progressivement, son volume a augmenté : elle est devenue douloureuse, inflammatoire, et le malade rentrait dans le service.

A ce moment, l'érosion siégeait à 1 cm. environ du sillon balano-préputial; elle n'avait, paraît-il, pas changé d'aspect depuis son apparition. D'un diamètre de 2 à 3 mm., ses bords étaient réguliers, son fond ni bourgeonnant, ni saignant, ne reposant pas sur une base indurée.

La peau de l'aîne gauche, d'une couleur rouge violacée, amincie était soulevée par une masse ganglionnaire du volume d'un gros œuf de poule, siégeant au-dessous de l'arcade crurale à la partie intéro moyenne.

La palpation montrait ces ganglions durs, douloureux, mais immobiles, adhérents aux plans profonds.

Aucune adénopathie du côté droit.

L'état général était bon, la température à 37°.

Dans les antécédents, on relevait des crises paludéennes, ainsi que le typhus exanthématique contracté en 1915.

Le diagnostic ne se posait qu'entre le chancre mou et la maladie de Nicolas-Favre.

Or, le Dmelcos fut négatif,

et la réaction de Frei subpositive, mais il s'agissait d'un antigène simien de qualité plus ou moins douteuse.

On institue le traitement par l' α (para amino benzène sulfamido) pyridine, de la façon suivante :

21 octobre 1939 : 8 comprimés,

22 octobre 1939 : 8 comprimés,

23 octobre 1939 : 6 comprimés,

24 octobre 1939 : 6 comprimés,

25 octobre 1939 : 6 comprimés,

26 octobre 1939 : 6 comprimés,

27 octobre 1939 : 6 comprimés.

Au total : 23 grammes.

Or, dès le 24 octobre, l'adénite commençait à régresser, la peau perdait sa teinte violacée, la douleur diminuait. Le 28 octobre, la peau avait repris sa coloration normale et l'on ne percevait plus sous l'arcade crurale qu'un petit paquet ganglionnaire indolent.

Quant au micro-chancere, il s'était épidermisé dès le troisième jour du traitement.

Pendant le traitement, le malade présenta quelques troubles intestinaux à type diarrhéique qui cessèrent après ingestion de bismuth.

OBSERVATION III

Le 13 mars 1939, M. W..., âgé de 37 ans, cuisinier de son métier, vient consulter notre Maître, le Docteur G. Basch, pour une adénite inguinale gauche.

En février 1939, cet homme, qui pratique la sodomie, avait eu une érosion anale qui fut suivie d'une adénite trois semaines plus tard.

A l'examen : tuméfaction ganglionnaire à cheval sur l'arcade crurale avec un groupe inférieur à tendance suppurative et un groupe supérieur, formé de ganglions durs et mobiles. Il n'existe pas d'adénopathie profonde.

Au niveau de l'anus, au pôle inférieur, on note un petit condylome au sommet duquel siège une petite érosion.

Au toucher rectal :

- pas de rétrécissement,
- présence d'hémorroïdes internes.

Les réactions de Bordet-Wassermann, Kahn, sont négatives. Le Dmeleos est érythémateux mais non papuleux. La réaction de Frei est très papuleuse après quarante-huit heures.

Le malade reçoit alors 9 gr. d' α (para amino benzène sulfamido) pyridine, en trois jours.

Il n'existe pas de différence sensible de volume, mais les ganglions du groupe inférieur se ramollissent encore.

Une ponction est pratiquée; elle donne issue très facilement à un pus chocolat dont l'examen a montré qu'il était amicrobien. Le 31 mars 1939, la guérison est survenue sans aucun traitement.

De l'étude rapide de ces trois observations, il se dégage un certain nombre de particularités cliniques.

Nous noterons tout d'abord une certaine recrudescence de la maladie de Nicolas-Favre, puisque en un laps de temps relativement court nous avons pu en observer trois manifestations. D'autres auteurs ont insisté sur cette recrudescence qui semblerait même coexister avec une diminution parallèle de la fréquence du chancre mou.

Nous n'avons jamais observé de réaction fébrile.

Mis à part quelques troubles intestinaux apparus au cours du traitement chez l'un de nos malades, d'ailleurs

rapidement améliorés par l'ingestion de bismuth, nous n'avons jamais observé de cyanose, ni de troubles de la formule sanguine à type de leucopénie que certains ont signalés. D'ailleurs, ces troubles régressent très rapidement après cessation du traitement pendant une semaine. Néanmoins, il est préférable de pratiquer quelques examens de sang durant la période du traitement.

Les deux cas de lymphogranulomatose inguinale ont guéri très rapidement, l'un après ingestion de 23 gr., l'autre de 9 gr. du dérivé α (para amino benzène sulfamido) pyridine. L'action efficace de ce composé est donc indéniable. Il est curieux de constater que le pus ganglionnaire retiré par ponction chez notre troisième malade avait un aspect séro-hématique. Normalement, avant tout traitement, ce pus est d'aspect grisâtre, de consistance huileuse. Or, Sézary avait déjà signalé cette même transformation après un traitement par les sels d'antimoine.

Enfin, nous insisterons tout particulièrement sur la régression rapide et totale de l'esthiomène vulvaire en quatorze jours, sous l'action de 24 gr. d' α (para amino benzène sulfamido) pyridine. Ce résultat thérapeutique est remarquable, si l'on songe combien, jusqu'à ce jour, l'esthiomène demeurerait rebelle à tout traitement. Malheureusement, de même si le rétrécissement rectal a persisté, du moins y a-t-il eu une amélioration clinique incontestable puisque les phénomènes de rectite ont disparu.

Il est probable que l'action thérapeutique a d'autant plus de chance d'agir qu'elle est appliquée plus tôt, au moment où les lésions n'ont pas encore eu le temps de gagner en profondeur.

CONCLUSIONS

De cette étude, nous pouvons tirer plusieurs déductions :

I. — Le pronostic de la maladie de Nicolas-Favre a été considérablement amélioré par l'apparition de la thérapeutique sulfamidée.

II. — Parmi les sulfamides, le dérivé α (para amino benzène sulfamido) pyridine possède une action remarquablement efficace, non seulement sur la lymphogranulomatose inguinale, mais encore sur le syndrome de Jersild et plus particulièrement sur l'esthiomène vulvaire et les phénomènes inflammatoires de rectite.

III. — Le traitement se conduit à des doses moyennes : 12 gr. par semaine, mais on peut atteindre 20 gr. sans inconvénient.

Le seuil de la dose efficace est situé aux environs de 8 à 10 gr. Par jour il vaut mieux ne pas dépasser la dose de 5 gr., soit 10 comprimés.

IV. — Dans les cas de lymphogranulomatose inguinale, 20-25 gr., parfois moins, suffisent à amener la guérison.

Ces mêmes doses suffisent également pour améliorer considérablement un syndrome de Jersild; on peut, soit tout de suite, soit après quelques semaines, instituer un traitement d'entretien qui sera renouvelé tous les six mois environ avec des doses identiques.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

Vu : *Le Président de Thèse,*
TROISIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. Durel, J. Linglin et E. Desmazes.* — Maladie de Nicolas-Favre influencée par le « 693 ». Bulletin Soc. F. de Dermatologie et Syphiligraphie, janvier 1939.
- L.-R. Montel et Nguyen Van Tho.* — Trois cas de lympho-granulomatose inguinale traités par le Rubiazol et la Septazine. Bull. Soc. F. de Dermatologie et Syphiligraphie, avril 1938.
- R.-S. Weissenbach, A. Bocage, P. Temine.* — Essai de traitement de la maladie de Nicolas-Favre par le p. amino-phénylsulfamide. Bull. Soc. F. de Dermatologie et Syphiligraphie, novembre 1938.
- A. Sézary, E. Friedmann et G. Bouvens.* — Action de la sulfamido-chrysoïdine sur la lympho-granulomatose vénérienne inguinale. Bull. Soc. Dermatologie et Syphiligraphie, séance du 8 décembre 1938.
- N.-S. Gjeric.* — Plusieurs cas de maladie de Nicolas-Favre traités par le Prontosil. Münchener Med. Woch., Zagreb, 4 mars 1938.
- Levaditi.* — Action du p.ami no phényl sulfamide et des dérivés azoïques sur la maladie expérimentale de la souris. Soc. Biologique, 14 mai 1938.
- Nicolas André.* — Essais de traitement de la maladie de Nicolas-Favre par les composés sulfamidés. Thèse de Paris, 1939.
- Aubouy.* — Traitement de la maladie de Nicolas-Favre par les dérivés sulfamidés. Thèse de Paris, 1939.

